AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT
DER WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT, MÜNSTER I. WESTF.
Direktor: Prof. Dr. med. L. Lendle

Über Verteilungsbedingungen und Wirksamkeit von k.-Strophanthin bei intravenöser und intraarterieller Zufuhr

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster i. Westf.

1937

VORGELEGT VON WILLI SCHWERBROCK AUS WARENDORF I. WESTF.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf).

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. Mayr . Referent: Prof. Dr. L. Lendle

Einleitung

Nach Untersuchungen über die Spezifität der Digitaliskörper für das Herz und andere Organe am Warmblüter hat Weese[1)2)] die Vorstellung gewonnen, daß eine momentane Bindung der Glykoside im Herzen und der extracardialen Peripherie eintritt. Wenn bei einem großen Angebot von Glykosid ein Teil desselben vom Herzen aber bei der ersten Passage nicht mehr gebunden werden kann, so soll dieser Teil in den extracardialen Geweben festgehalten werden, so daß infolgedessen ein „Digitaliskreislauf" nicht zustande kommt. Weese konnte auch zeigen, daß die Glykoside an den verschiedenen Geweben bei isolierter Organdurchströmung sehr schnell festgehalten werden. Für die Verteilung der Glykoside auf das Herz und die anderen Gewebe bei der intravenösen Injektion berechnete Weese für verschiedene Glykoside einen Verteilungsfaktor. Diesen Wert ermittelte er, indem er am isolierten Herz-Lungenpräparat die bei der tödlichen Wirkung gebundene Glykosidmenge bestimmte und diese zu der am ganzen Tier tödlichen Dosis ins Verhältnis setzte. Dabei ergab sich, daß das Herz nur etwa 1/11 der gesamten tödlichen Dosis bindet.

Die Vorstellungen von der momentanen Bindung und dem Fehlen eines „Digitaliskreislaufes" konnten neuerdings aber nicht voll bestätigt werden. Haferkorn und Lendle[3)] zeigten, daß bei intraarterieller und intravenöser Zufuhr von Digitalisglykosiden entgegen den Forderungen nach Weeses Vorstellungen keine großen Wirkungsunterschiede bestehen. Zuletzt haben sich Kingisepp und Lendle[4)] unter besonderer Berücksichtigung der Infusionsgeschwindigkeit mit dieser Frage beschäftigt.

Nach Auffassung von Weese müßte bei intraarterieller Infusion die extracardiale Bindung umso größer sein, und damit

---

[1)] Weese, H. Archiv für exp. Path. 135, 228, 1928.
[2)] Weese, H. Archiv für exp. Path. 141, 329, 1929.
[3)] Haferkorn, M. und Lendle, L. Archiv für exp. Path. 175, 248, 1934.
[4)] Kingisepp, G. und Lendle, L. erscheint im Archiv für exp. Path. 1937.

auch die letale Gesamtdosis umso höher liegen, je langsamer der Durchstrom von Glykosiden erfolgt, andererseits aber müßte bei intravenöser Zufuhr das Herz am optimalsten gesättigt werden bei langsamer Infusion und damit die letale Dosis immer kleiner werden. Die Werte für die letale Dosis müßten nach Auffassung von Weese also bei intraarterieller und intravenöser Zufuhr umso weiter auseinanderliegen, je langsamer die Infusion erfolgte. Kingisepp und Lendle fanden aber im Gegenteil, nach Vergleichung mit den bei intravenöser Infusion von k-Strophanthin gefundenen Werten von Mehnert[5]), daß bei der Infusion von k-Strophanthin die letalen Dosen für beide Injektionsarten immer näher zusammenrückten, je langsamer die Infusionen ausgeführt wurden.

Als wesentlicher Unterschied bei der intraarteriellen und intravenösen Infusion wurde von Kingisepp und Lendle nur festgestellt, daß der Zeitpunkt für den Eintritt der tödlichen Wirkung bei der intraarteriellen Zufuhr später liegt. Sie geben für ihre Beobachtungen folgende Erklärung: Da bei der intraarteriellen Zufuhr das Herz hinter der Peripherie liegt, wird zunächst auch der größte Teil des Glykosides von der Peripherie aufgefangen. Anschließend kann aber auch ein Rückstrom des Glykosides von der Peripherie zum Herzen hin erfolgen, bis sich ein Gleichgewicht der Verteilung herausgestellt hat. Bei der intravenösen Infusion müssen sich diese Gleichgewichtsverhältnisse schneller einstellen als bei der intraarteriellen. Diese Frage der Wirkungsbedingung bei verschiedener Art der Zufuhr sollte in dieser Arbeit noch einmal in größeren Reihenversuchen an Meerschweinchen nachgeprüft werden, wobei auch besonders der Zeitpunkt der Wirkung bei der gerade tödlichen Dosierung zu beachten war.

Weese[6]) selbst hatte zur Rechtfertigung seiner erwähnten Auffassung auf die frühere Darstellung von Haferkorn und Lendle hin geäußert, daß die Versuche mit Ermittlung der tödlichen Dosen überhaupt kein richtiges Bild über die Bindungsbedingungen bei therapeutischen Dosierungen geben können, weil hier die Verteilung der Glykoside ganz anders liegen könne.

---

[5]) Mehnert, H. Archiv für exp. Path. 184, 181, 1937.

[6]) Weese, H. Archiv für exp. Path. 175, 754, 1934.

Um diese Frage auch experimentell zu prüfen, und um die Bindungsgröße für Glykoside in vivo bei verschiedenen Dosierungsbedingungen zu ermitteln, stand eine von Genuit[7]) ausgearbeitete Apparatur zur Durchströmung des Warmblüterherzens im geschlossenen Kreislauf zur Verfügung. Es konnten damit in Analogie zu Versuchen Weeses[1]) am Herz-Lungenpräparat der Katze die tödliche Dosis am isolierten Herzen nicht behandelter Tiere und die notwendige Zusatzdosis am Herzen solcher Tiere, die mit verschiedenen Dosen von k-Strophanthin vorbehandelt waren, ermittelt werden.

[7]) Genuit, Inaugural-Dissertation Münster 1937.
[1]) 1. c.

I. Ermittlung der tödlichen Dosen bei intravenöser und intraarterieller Injektion.

A. Methodik.

Die Toxizitätsbestimmung erfolgte an Meerschweinchen von annähernd gleichem Gewicht (die maximalen Grenzen lagen bei 160 und 300 Gramm), bei denen in Aethernarkose die V. Jugularis oder die linke Carotis freigelegt wurde. Die pro kg festgesetzte Dosis wurde auf 2—3 ccm mit Ringerlösung aufgefüllt und in der Zeit von 3—4 Minuten injiziert. Anschließend wurde die Wunde vernäht und nach Absetzung der Narkose der Zeitpunkt der tödlichen Wirkung abgewartet.

Die intraarterielle Zufuhr erfolgte nach dem Beispiel von Haferkorn und Lendle[3]) und Kingisepp und Lendle[4]) durch Injektion in die Aorta descendes, indem ohne Thorakotomie bei dem Versuchstier eine Kanüle mit stumpfem Ende von der linken Carotis vorgeschoben wurde. Kontrollversuche mit anschließender Sektion zeigten, daß diese Sondierungen ohne Verletzung und Fehlrichtung erfolgreich waren.

Bei der tödlichen Grenzdosierung zeigten die Tiere als typische Vergiftungserscheinungen folgendes Bild: Gleich nach dem Aufwachen aus der Narkose traten bei allen Tieren krampfhafte Zuckungen auf. Die Atmung war erschwert und verlangsamt, weiterhin bestand starker Speichelfluß. Daran anschließend zeigte sich bei den Tieren eine Lähmung der Nackenmuskulatur und zu gleicher Zeit Lähmung der hinteren Extremitäten; in den meisten Fällen wurden auch die vorderen Extremitäten befallen. Neben den ausgeprägten Lähmungserscheinungen fiel die außerordentlich starke Dyspnoe und Cyanose ins Auge. Die Herztätigkeit war unregelmäßig und die Schlagzahl herabgesetzt. Ferner trat bei einigen Tieren starker Exophthalmus

---

[3]) 1. c.

[4]) 1. c.

auf. Nach dem Herzstillstand sah man bei allen Tieren noch einige schnappende Atemzüge. Bei den Tieren, die die Dosis überstanden, gingen die Vergiftungserscheinungen sehr langsam zurück, die Lähmungserscheinungen in umgekehrter Reihenfolge. Mit einer Ausnahme verstarben die überlebenden Tiere niemals innerhalb der nächsten 2—3 Wochen.

Dieser letzte Befund steht im Gegensatz zu Beobachtungen von Fromherz[8]) und anderen über Spätschädigungen nach Digitalisglykosiden an Katzen. Meerschweinchen scheinen also, ähnlich wie dies für Kaninchen bekannt ist, Digitalisstoffe leichter zu eliminieren. Die überlebenden Tiere wurden zum Teil nach 2—3 Wochen erneut verwertet für die Prüfung untertödlicher Dosierungen, wobei sich niemals eine verstärkte Wirkung nachweisen ließ.

Um die tödliche Dosierung zahlenmäßig sicherzustellen, wurden die Versuche in Gruppen zu je 6 Tieren für die einzelnen Dosierungen eingeordnet. Die Berechnung der mittleren tödlichen Dosen erfolgte aus diesen Versuchsreihen nach statistischen Prinzipien in gleicher Weise, wie dies von Behrens und Kärber[9])[10]) für die Digitalisauswertung an Fröschen vorgeschlagen worden ist.

B. Intravenöse Injektion.

Die Ergebnisse der Versuche mit intravenöser Injektion sind in Tabelle I zusammengestellt, wobei in der letzten Spalte die Wirkung mit Angabe des Zeitpunktes des Todes verzeichnet ist.

---

[8]) Fromherz, K. und Welsch, A. Archiv für exp. Path. 161, 266, 1931.

[9]) Behrens, B. Archiv für exp. Path. 140, 237, 1929.

[10]) Behrens, B. Gros, Hildebrandt, Archiv für exp. Path.

TABELLE I

Intravenöse Injektion von k.-Strophanthin.

Tiergew. Gramm	Dosierung mg/kg	Wirkung	
200 g	0,3 mg/kg	— bis 24 h	
200 g	0,3 mg/kg	— bis 24 h	
230 g	0,3 mg/kg	— bis 24 h	
250 g	0,3 mg/kg	— bis 24 h	
250 g	0,3 mg/kg	— bis 24 h	
180 g	0,4 mg/kg	— bis 24 h	bei der Dosis von 0,4 mg/kg
300 g	0,4 mg/kg	— bis 24 h	mittlere Zeit 34'.
200 g	0,4 mg/kg	+ 40'	
220 g	0,4 mg/kg	+ 28'	
260 g	0,4 mg/kg	+ 29'	
280 g	0,4 mg/kg	+ 37'	
160 g	0,5 mg/kg	— bis 24 h	bei der Dosis von 0,5 mg/kg
260 g	0,5 mg/kg	— bis 24 h	mittlere Zeit 76'.
160 g	0,5 mg/kg	+ 75'	
240 g	0,5 mg/kg	+ 74'	
280 g	0,5 mg/kg	+ 63'	
280 g	0,5 mg/kg	+ 93'	
		mittlere tödliche Dosierung 0,42 mg/kg.	

Aus diesen Befunden kann als tödliche Dosis 0,42 mg/kg berechnet werden. Der Zeitpunkt der tödlichen Wirkung lag
bei der Dosis: 0,4 mg/kg bei 34',
bei der Dosis: 0,5 mg/kg bei 76'.

Die verlangsamte Wirkung bei der höheren Dosierung ist nicht verständlich aus etwaigen Fehlerquellen, da es sich um die gleichen Versuchsbedingungen, insbesondere auch um das gleiche Tiermaterial handelte.

C. Intraarterielle Injektion.

Die Ergebnisse der intraarteriellen Injektion sind in Tabelle II zusammengefaßt, wo ebenso in der letzten Spalte die Wirkung mit Angabe des Zeitpunktes des Todes verzeichnet ist.

TABELLE II.

Intraarterielle Injektion von k.-Strophanthin.

Tiergew. Gramm	Dosierung mg/kg	Wirkung	
250 g	0,4 mg/kg	— bis 24 h	
260 g	0,4 mg/kg	— bis 24 h	
280 g	0,4 mg/kg	— bis 24 h	
290 g	0,4 mg/kg	— bis 24 h	
230 g	0,4 mg/kg	+ 47'	
240 g	0,4 mg/kg	+ 50'	
250 g	0,5 mg/kg	— bis 24 h	bei der Dosis von 0,5 mg/kg
280 g	0,5 mg/kg	— bis 24 h	mittlere Zeit 36'.
260 g	0,5 mg/kg	+ 26'	
280 g	0,5 mg/kg	+ 40'	
280 g	0,5 mg/kg	+ 44'	
290 g	0,5 mg/kg	+ 35'	
180 g	0,6 mg/kg	+ 15'	bei der Dosis von 0,6 mg/kg
200 g	0,6 mg/kg	+ 20'	mittlere Zeit 27'.
220 g	0,6 mg/kg	+ 31'	
230 g	0,6 mg/kg	+ 32'	
270 g	0,6 mg/kg	+ 30'	
280 g	0,6 mg/kg	+ 35'	
		mittlere tödliche Dosis 0,47 mg/kg.	

Aus diesen Befunden kann als tödliche Dosis 0,47 mg/kg berechnet werden. Der Zeitpunkt der tödlichen Wirkung lag
bei der Dosis: 0,5 mg/kg bei 36',
bei der Dosis: 0,6 mg/kg bei 27'.

Die vorangehend beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß bei der verschiedenen Zufuhr keine wesentlichen Wirkungsunterschiede vorliegen. Aus dem Versuchsmaterial konnten nach statistischen Berechnungsprinzipien die mittleren tödlichen Dosen berechnet werden. Dabei ergab sich, daß bei der intraarteriellen Zufuhr die Wirksamkeit höchstens um 10 % höher lag, also kaum außerhalb der Fehlergrenze.

Diese Beobachtung bestätigt die früheren Erfahrungen von Haferkorn und Lendle. Sie stimmt aber nicht ganz überein

mit Kingisepp und Lendle, die für das Digitoxin nur bei geringer Infusionsgeschwindigkeit eine Uebereinstimmung der Wirksamkeit bei der intraarteriellen und intravenösen Zufuhr gefunden haben, nicht aber bei schnellerer Zufuhr. Diese Abweichung findet vermutlich ihre Erklärung darin, daß das Digitoxin viel stärker als Strophanthin haftet, und daß daher die Ausbildung eines Verteilungsgleichgewichtes durch Rückstrom nach der primären Bindung in der extracardialen Peripherie erst langsam erfolgen kann.

Aus dem gleichen Grunde dürfte es auch erklärlich sein, daß die Wirkungsgeschwindigkeit bei der intraarteriellen Zufuhr von k.-Strophanthin in meinen Versuchen nicht geringer war als bei der intravenösen. Nach dem einleitend Ausgeführten war nämlich angenommen worden, daß die Verteilungsvorgänge der Grund für die Latenz der Wirkung sind, und daß daher bei einer stärkeren Beladung der extracardialen Peripherie während der arteriellen Zufuhr die Zeit bis zur Wirkung auch größer sein müßte. Vermutlich tritt aber der Verteilungsausgleich für Strophanthin auch bei intraarterieller Zufuhr sehr schnell ein. Dafür sprechen auch die Beobachtungen von Kingisepp und Lendle bei Infusionsversuchen an der Katze.

Leider war es nicht möglich, die gleichen Versuche mit Digitoxin an Meerschweinchen anzuführen, da wegen der geringen Löslichkeit des Glykosides zuviel Alkohol mit injiziert werden mußte. In einigen Versuchen konnten jedenfalls keine exakten Ergebnisse erzielt werden. Die Unterschiede der Wirksamkeit waren schon allein bei der intravenösen Zufuhr außerordentlich groß.

II. Verteilungsbedingungen bei verschiedener Dosierung.

In diesem Abschnitt mußte die Aufbrauchdosis der Herzen ermittelt werden. Zu diesem Zweck eignete sich eine von Genuit[7]) ausgebaute Anordnung zur Durchströmung des isolierten Herzens am geschlossenen Kreislauf. Dieses Verfahren ist von Genuit eingehend beschrieben worden und wird in seiner Eignung für die Ermittlung der Bindungsgröße von Glykosiden bei Passageversuchen von Eschbach[11]) dargestellt werden. Mit diesem Verfahren gelingt es, die tödliche Grenzkonzentration genau festzulegen. Als solche wurde von Eschbach bei Gesamtfüllung des Systems mit 13 ccm Ringer 1 : 800000 k.-Strophanthin ermittelt.

Es bestand nun die Aufgabe, an den isolierten Herzen von Versuchstieren, die mit verschiedenen Dosen k.-Strophanthin vorbehandelt worden waren, die notwendigen Zusatzdosen zu ermitteln, die innerhalb der üblichen Zeit zum systolischen Stillstand führen. Die Versuche wurden daher so angeordnet, daß eine nach der Vordosierung als notwendig berechnete Zusatzdosis dem geschlossenen Kreislauf zugesetzt wurde. Wenn der Stillstand nicht innerhalb von 50' eintrat, wurde eine weitere Zusatzdosis verabreicht bis zum Herzstillstand. Die Vordosierungen in vivo wurden in 3 Gruppen so gewählt, daß je 20 %, 40 % und 70 % der vorher ermittelten tödlichen Dosis intravenös verabreicht wurden.

Um den optimalen Zeitpunkt für die Verteilung zu erfassen, wurden in Vorversuchen die Zusatzdosen nach Injektion der gleichen Vordosen bei Entnahme der Herzen zu verschiedenen Zeiten ermittelt. Es ergab sich dabei, daß bei einer Entnahme, 2—3 Stunden nach der Zufuhr, die im Herzen noch nachweisbare Glykosidmenge geringer war, als wenn die Entnahme nach 1 Stunde erfolgte. Nach diesem Zeitpunkt durfte die Bindung entsprechend der früher ermittelten Wirkungszeit optimal sein

[7]) l. c.

[11]) Erscheint als Inaugural-Dissertation Münster 1938.

und die Elimination noch keinen wesentlichen Einfluß besitzen.

Die Berechnung der Zusatzdosen erfolgte in einfacher Weise unter Bezugnahme auf die bei der tödlichen Dosierung in der Gesamtmenge von 13 ccm enthaltene Glykosidmenge. Da die Zusatzdosen durch Injektion von kleinen Volumina der hochkonzentrierten Stammlösung erfolgte, wurden dabei kaum Volumenverschiebungen erreicht.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tabelle III zusammengestellt.

TABELLE III.

Intravenöse Vordosis in % letal	Zeit der Herzentnahme	I. Zusatzdosis in % letal	Wirkung	II. Zusatzdosis in % letal	Wirkung	III. Zusatzdosis in % letal	Wirkung
70 %	150'	45 %	+ 85'				
70 %	120'	45 %	+ 110'				
70 %	60'	45 %	+ 15'				
70 %	60'	45 %	+ 32'				
70 %	60'	30 %	+ 44'				
70 %	60'	30 %	+ 62'				
70 %	60'	20 %	— 50'	20 %	+ 70'		
70 %	60'	20 %	— 50'	20 %	— 52'	20 %	+ 41'
mit 100 % alle Versuche +; mit 90 % Versuche —.							
40 %	60'	74 %	+ 48'				
40 %	60'	60 %	+ 40'				
40 %	60'	50 %	+ 45'				
40 %	60'	50 %	— 65'	10 %	+ 20'		
40 %	60'	50 %	+ 25'				
mit 100 % alle Versuche +; mit 90 % 2 von 3 Versuchen +.							
20 %	60'	90 %	+ 38'				
20 %	60'	70 %	+ 39'				
20 %	60'	70 %	+ 41'				
20 %	60'	60 %	— 52'	20 %	+ 26'		
20 %	60'	60 %	— 50'	20 %	+ 16'		
mit 90 % beide Versuche +.							

Es wird hier in der ersten Spalte die Vordosierung in % der tödlichen Gesamtdosis angegeben; in der zweiten Spalte die Zeit der Entnahme der Herzen und in der dritten Spalte die erste Zusatzdosis. Die folgenden Spalten bringen die Wirkung mit Angabe des Zeitpunktes der Ablesung und im Falle des Ausbleibens eines systolischen Herzstillstandes die Angabe der folgenden Zusatzdosen und deren Wirkung.

Als Ergebnis kann aus diesen Versuchen abgelesen werden, daß bei einer Vorbehandlung mit wechselnden Dosierungen, nämlich mit 20 %, 40 % und 70 % der tödlichen Dosis, am nachträglich isolierten Herzen für die Erzielung eines plötzlichen Stillstandes jeweils entsprechende Konzentrationen benötigt wurden. Z. B. gelang es bei einer Vorbehandlung mit 70 % der tödlichen Dosis nicht mehr, ein Herz systolisch stillzustellen, wenn nur 20 % der tödlichen Grenzkonzentration als Durchströmungslösung angeboten wurden. Erst wenn weitere 20 % zugeführt wurden, trat der Stillstand ein. Wenn das Herz von Meerschweinchen, die gleichfalls 70 % der tödlichen Dosis erhalten hatten, nach der Isolierung mit Konzentrationen gespeist wurde, die 30 % oder 40 % der tödlichen Grenzkonzentration enthielten, so trat der Tod der Herzen innerhalb der üblichen Zeit ein. Aehnlich lagen die Ergebnisse bei einer Vorbehandlung der Tiere mit 40 % und 20 %.

Wenn man die Prozentwerte der Vorbehandlung und der Zusatzdosen addiert, kann man feststellen, daß die Herzen immer dann zum Stillstand kommen, wenn ihnen im ganzen 100 % angeboten worden waren. Bei einem Gesamtangebot von 90 % blieben die mit 70 % der tödlichen Konzentration vorbehandelten Herzen am Leben, die mit 40 % vorbehandelten und die mit 20 % vorbehandelten gelangten alle zum Stillstand. Das Untersuchungsmaterial ist vielleicht nicht groß genug, um die Ergebnisse so streng zahlenmäßig festzulegen.

Es hat den Anschein, als ob vielleicht bei Vorinjektion kleiner Teildosen die Bindung im Herzen relativ größer wird, oder aber auch, als ob aus dem Angebot kleiner Konzentrationen am isolierten Herzen der aufgenommene Anteil vielleicht etwas größer ist. Sicherlich aber sind die Unterschiede nicht

so groß, daß daraus Weeses[6]) Annahme bestätigt werden könnte, nach der im Bereich tödlicher Dosierungen wesentlich andere Verteilungsbedingungen vorliegen müßten als im Bereich der therapeutischen Dosierungen.

[6]) l. c.

Zusammenfassung.

An Meerschweinchen wurde in Reihenversuchen bei intravenöser und intraarterieller Injektion die tödliche k.-Strophanthindosis ermittelt. Bei intraarterieller Infusion lag diese (0,47 mg/kg) nicht wesentlich höher als bei intravenöser Infusion (0,47 mg/kg). Auch für die Geschwindigkeit der Wirkung bei dieser Grenzdosierung konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Die Vorstellung von Weese über die momentane Bindung von Digitaliskörpern im Herzen und in der extracardialen Peripherie, die einen „Digitaliskreislauf" ausschließen sollte, konnte also nicht bestätigt werden.

Weitere Versuche an den isolierten Herzen von Tieren, die mit verschiedenen Dosen von k.-Strophanthin vorbehandelt waren, zeigten bei Ermittlung der für die tödliche Wirkung notwendigen Zusatzdosen, daß die im Herzen bei der Vorbehandlung in vivo gebundene Menge Glykosid der injizierten Menge etwa parallel geht. Es bestehen also für toxische und therapeutische Dosierungen keine nachweisbaren Bindungsunterschiede.

Lebenslauf.

Als Sohn des Kaufmann Jos. Schwerbrock und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Roth wurde ich am 3. Juli 1910 in Warendorf geboren. Dortselbst besuchte ich die Volksschule und später das Gymnasium, an dem ich die Reifeprüfung am 3. März 1931 ablegte.

Meine vorklinischen Semester absolvierte ich in Freiburg i. Br. und in Münster. Am 28. Oktober 1933 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester verbrachte ich an der Universität in Münster bis auf das Sommersemester 1934, wo ich an der Universität in Königsberg eingeschrieben war. Am 15. Dezember 1936 bestand ich vor dem ärztlichen Prüfungsausschuß in Münster mein medizinisches Staatsexamen mit dem Prädikate „gut." Am 30. Dezember 1936 trat ich in das vorgeschriebene praktische Jahr ein.